临床研究

右美托咪定对有创机械通气患者的镇静作用

陈锦源[1],赵子贤[2],李娟红[3],姚慧文[1],梁锦堂[1],黄志文[1],林福筹[1],林锦锋[1]
江门市新会区人民医院//南方医科大学附属新会医院[1]重症医学科;[2]输血科;[3]检验科,广东 江门 529100

摘要:目的 比较右美托咪定与咪达唑仑在有创机械通气患者的镇静效果及安全性。**方法** 选择我院重症医学科2013年7月~2016年6月收治的124例行有创机械通气治疗≥72 h的危重患者为研究对象,按随机数字表法分为右美托咪定组(63例)和咪达唑仑组(61例)进行镇静治疗。两组均持续静脉泵注芬太尼0.7~1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$镇静治疗,每隔1 h根据白天及夜间RASS评分调整镇静药物剂量,维持恰当的目标镇静深度;按照ICU程序化镇静流程,镇静目标为白天RASS评分0~−1分,夜间RASS评分−1~−3分。右美托咪定组予右美托咪定(4 μg/mL)于初始20 min缓慢静脉泵注0.5~1.0 μg/kg负荷量,继而以0.2~0.7 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$静脉泵注维持,直至获得满意的镇静目标;咪达唑仑组予咪达唑仑(1 mg/mL)2~3 mg负荷量,继而以0.05 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$静脉泵注维持,直至获得满意的镇静目标。记录患者用药前后心率、平均动脉压、谵妄的发生率、机械通气时间及ICU住院时间。**结果** 右美托咪定与咪达唑仑均能使有创机械通气患者达到镇静目标,并且镇静效果相似。与咪达唑仑相比,右美托咪定可缩短机械通气时间(119.37±47.76 h *vs* 142.66±43.77 h, t=−2.829, P=0.005),可缩短ICU住院时间(145.08±57.92 h *vs* 172.00±53.69 h, t=−2.682, P=0.008),并且降低谵妄发生率(9.52% *vs* 32.79%, χ^2=10.12, P=0.0015),但显著增加心动过缓发生率(22.22% *vs* 4.92%, χ^2=7.844, P=0.0051)和低血压发生率(22.22% *vs* 8.20%, χ^2=4.699, P=0.0302)。**结论** 右美托咪定用于有创机械通气患者镇静效果满意,可缩短机械通气时间及ICU住院时间,降低谵妄发生率,同时需密切监测生命体征,防止心动过缓、低血压等不良事件的发生,从而改善危重患者预后。

关键词: 右美托咪定;咪达唑仑;谵妄;有创机械通气

Effect of dexmedetomidine on patients with invasive mechanical ventilation

CHEN Jinyuan[1], ZHAO Zixian[2], LI Juanhong[3], YAO Huiwen[1], LIANG Jintang[1], HUANG Zhiwen[1], LIN Fuchou[1], LIN Jinfeng[1]
Department of Intensive Care Unit; [2]Department of Blood Transfusion; [3]Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Xinhui People's Hospital//Xinhui Hospital Affiliated to Southern Medical University, Jiangmen 529100, China

Abstract: Objective To explore the effect of dexmedetomidine in patients with invasive mechanical ventilation. **Methods** A total of 124 patients receiving invasive mechanical ventilation more than 72 hours in our hospital from July 2013 to June 2016 were enrolled. The patients were randomly divided into 2 groups for sedative treatment. The patients in both groups received continuous intravenous infusion of fentanyl with 0.7~1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ for analgesia. Drug dose was adjusted according to RASS every 1 h to maintain the appropriate sedation depth.Satisfactory sedation target was Richmond agitation-sedation scale (RASS) score 0~−1 during the day, and −1~−3 at night.In dexmedetomidine group, the patients received dexmedetomidine (4 μg/mL) whose loading dose was intravenous pump infusion of 0.5~1.0 μg/kg in first 20 min, followed by continuous pump IV infusion of 0.2~0.7 $ug \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ to achieve a goal of satisfactory sedation.In midazolam group, the patients received midazolam (1mg/mL) 2~3 mg intravenously first, then 0.05 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ for maintenance to achieve a goal of satisfactory sedation.Heart rate before and after treatment, mean arterial pressure, the incidence of delirium, duration of mechanical ventilation and ICU stay were recorded. **Results** Both dexmedetomidine and midazolam gave rise to sedation with same score of analgesia in similar effect. Compared with midazolam, dexmedetomidine dereased duration of invasive mechanical ventilation (119.37±47.76 h vs 142.66±43.77 h, t=−2.829, P=0.005), ICU stay (145.08±57.92 h *vs* 172.00±53.69 h, t=−2.682, P=0.008) and incidence of delirium significantly (9.52% *vs* 32.79%, χ^2=10.12, P=0.0015). Dexmedetomidine increased incidence of bradycardia (22.22%1 *vs* 4.92%, χ^2=7.844, P=0.0051) and hypotension (22.22% *vs.* 8.20%, χ^2=4.699, P=0.0302). **Conclusion** Sedative effects of dexmedetomidine in the ICU patients treated with invasive mechanical ventilation are satisfactory.It can decrease duration of invasive mechanical ventilation, extubation time, ICU stay and incidence of delirium. Vital signs should be monitored to prevent bradycardia, hypotension and other adverse events. It can improve the prognosis of severe patients .

Keyword: dexmedetomidine; midazolam; delirium; invasive mechanical ventilation

镇静镇痛是ICU尤其是机械通气患者的基本治疗措施,重症患者受心理、环境、疾病、药物等多因素影响,易诱发谵妄。谵妄可导致机械通气时间、ICU住院时间及总住院时间延长,并发症发生率、病死率、住院费用增加[1-3]。国内外文献报道,ICU内谵妄发生率约30%~80%不等[2, 4],谵妄发生与镇静镇痛治疗关系密切。有研究指出谵妄是机械通气老年危重症患者死亡的独立危险因素,镇痛镇静联合治疗是机械通气老年危重症患者谵妄和死亡的独立保护因素[5]。苯二氮卓类等镇静药物可能增加重症患者谵

收稿日期:2017-02-05
作者简介:陈锦源,主治医师,E-mail: redredncbi@163.com

安的发生,甚至导致其病死率上升[6-7],可能与其在大脑皮层储积有关,尽管如此咪达唑仑仍是目前ICU最常用的苯二氮卓类药物,故探寻新的镇静药物达到理想镇静、减少并发症仍是ICU医师关注的问题。

有研究发现右美托咪定在预防非心脏病术后老年患者发生谵妄具有一定作用,有良好安全性及发展前景[8],越来越多证据支持右美托咪定有可能成为ICU防治谵妄的一线选择[9]。但亦有研究认为右美托咪定并不能缩短患者机械通气时间,且ICU住院时间延长[10]。目前的指南[11]建议ICU机械通气成年患者避免使用苯二氮卓类等镇静药物,然而右美托咪定能否代替咪达唑仑目前尚无定论[12-13]。各研究结论不一,可能因为研究设计不同,或存在不同的机械通气方案等因素,应谨慎对待。有别于往研究,本研究采用更严格的入选标准,更少的选择偏倚,采用单中心开放标签随机对照试验方法比较右美托咪定与咪达唑仑在有创机械通气患者的镇静效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选择广东省江门市新会区人民医院重症医学科2013年7月~2016年6月收治的124例患者作为研究对象。男性68例,女性56例;年龄24~92岁,平均年龄68.02±14.86岁;体质量63.60±11.37 kg;其中慢性阻塞性肺疾病(COPD)29例,急性左心衰11例,重症肺炎17例,重症哮喘5例,泌尿系感染14例,急性心肌梗死10例,血流感染7例,多发伤9例,重症急性胰腺炎(SAP)5例,农药中毒3例,消化道穿孔 7例,急性化脓性胆管炎2例,重症恙虫病5例。两组患者性别、年龄、体质量、急性生理与慢性健康评分(APACHE Ⅱ评分)比较差异均无统计学意义(P>0.05,表1),说明两组资料均衡,具有可比性。

表1 右美托咪定与咪达唑仑两组在有创机械通气患者基线特征资料比较

组别	n	性别(n)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	APACHE II评分(分)
		男	女			
右美托咪定组	63	32	31	69.08±13.89	62.06±13.05	19.68±4.89
咪达唑仑组	61	36	25	66.93±15.84	65.03±11.38	20.18±5.39
χ^2/t		0.8461		0.803	−1.348	−0.539
P		0.3577		0.424	0.180	0.591

1.1.1 入选标准　行有创机械通气治疗≥72 h

1.1.2 排除标准　镇静、镇痛药物过敏者;使用过抗精神病药物或催眠药物、有酗酒史者;年龄<18周岁者;妊娠及哺乳期妇女;心脏起搏器植入术者或Ⅱ、Ⅲ级房室传导阻滞者;严重心动过缓者;严重血流动力学不稳定者;重度急性呼吸窘迫综合症;严重肝肾功能不全者,有脑血管后遗症或认知功能障碍不可交流者;存在谵妄、酒精戒断症状者;带经口气管插管进入ICU者。

1.1.3 剔除标准　中途放弃治疗者、出院或死亡者;镇静镇痛期间行血液净化治疗影响药物代谢、药物效果及药物使用量者。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,患者或监护人均签署知情同意书。

1.2 试验方法

1.2.1 分组　按随机数字表法将患者分为右美托咪定组(63例)和咪达唑仑组(61例)进行镇静治疗。

1.2.2 有创机械通气治疗　两组患者均采用纤支镜引导下经鼻气管插管行有创机械通气治疗,均选用PB840呼吸机,模式设置为同步间歇指令通气(SIMV)+压力支持(PSV)+呼气末正压(PEEP),肺保护策略:潮气量(VT)设置为6~8 mL/kg,吸呼比(I:E)为1:1.5~2,呼吸频率12~18次/min,行血气分析监测并调整机械通气参数维持换气及通气,留置深静脉置管进行补液,并均予ICU规范化监测及治疗;若出现平均动脉压下降低于65 mmHg,予去甲肾上腺素(0.36 mg/mL)静脉泵注升压,维持平均动脉压不低于65 mmHg;若心率下降低于60次/min,予异丙肾上腺素(0.02 mg/mL)静脉泵注提高心率不低于60次/min。

1.2.3 联合镇痛　两组使用芬太尼0.05~0.10 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$持续静脉泵注镇痛治疗。

1.2.4 实施程序化镇静　镇静计划及目标为白天Richmond躁动-镇静评分(RASS)0~−1分,夜间RASS −1~−3分。右美托咪定组(63例)给予右美托咪定于初始20 min缓慢静脉泵注0.5~1.0 μg/kg负荷量,继而以0.2~0.7 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$静脉泵注维持,直至获得满意的目标镇静;咪达唑仑组(61例)静脉注射咪达唑仑2~3 mg负荷量,继而以0.05 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$静脉泵注维持,直至获得满意的目标镇静。若镇静药物超过治疗量,则联合丙泊酚镇静。两组每隔1 h根据白天及夜间RASS评分调整镇静药物剂量,维持恰当的目标镇静深度。

1.2.5 每日唤醒及谵妄评估　每日上午7时停用镇静药并唤醒,采用ICU患者意识模糊评估法(CAM-ICU)评估谵妄评分。若患者烦躁不安、谵妄,重新实施程序化镇静及镇痛。

1.2.6 脱机、镇静镇痛的撤离　原发病控制、呼吸及血流动力学稳定，符合上述条件者行自主呼吸试验至少2 h后病情无反复，予拔除气管导管脱机、撤离镇静镇痛。

1.3 观察指标

1.3.1 基线特征资料　性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分等。

1.3.2 观察指标　有创机械通气时间、ICU住院时间，谵妄发生率、心动过缓发生率(HR<60次/min)、低血压发生率(平均动脉压<65 mmHg)、非计划气管插管拔管率、气管插管拔管后48 h内再插管率、转出ICU后48 h内重返率。

1.4 统计学分析

采用IBM SPSS Statistics V21.0统计学软件及对数据进行分析。符合正态分布或近似正态分布的计量资料以均数±标准差表示，两样本均数比较采用成组t检验；计数资料比较采用χ^2检验；等级资料比较采用秩和检验；$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICU医生对两组药物镇静效果满意度的比较

两组镇静效果满意度的比较差异无统计学意义($P>0.05$，表2)，右美托咪定与咪达唑仑的镇静效果相近，均能使患者达到理想的镇静效果。

表2　ICU医生对两组药物镇静效果满意度的比较(n,%)

组别	n	满意	一般	不满意
右美托咪定组	63	34(53.97)	23(36.51)	6(9.52)
咪达唑仑组	61	35(57.38)	22(36.07)	4(6.56)
Z			-0.484	
P			0.628	

2.2 两组患者有创机械通气时间、ICU住院时间的比较

与咪达唑仑组相比，右美托咪定可明显缩短有创机械通气时间、ICU住院时间，差异有统计学意义($P<0.05$，表3)。

表3　两组有创机械通气时间、ICU住院时间比较(h, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	有创机械通气时间	ICU住院时间
右美托咪定组	63	119.37±47.76	145.08±57.92
咪达唑仑组	61	142.66±43.77	172.00±53.69
χ^2/t		–2.829	–2.682
P		0.005	0.008

2.3 两组患者心动过缓发生率、低血压发生率、谵妄发生率的比较

研究结果显示右美托咪定组心动过缓、低血压的发生率高于咪达唑仑组($P<0.05$)，而谵妄发生率却低于咪达唑仑组($P<0.05$，表4)。

表4　两组患者心动过缓发生率、低血压发生率、谵妄发生率的比较(%，例)

组别	n	心动过缓发生率	低血压发生率	谵妄发生率
右美托咪定组	63	22.22(14)	22.22(14)	9.52(6)
咪达唑仑组	61	4.92(3)	8.20(5)	32.79(20)
χ^2		7.844	4.699	10.12
P		0.0051	0.0302	0.0015

2.4 两组患者非计划气管插管拔管率、气管插管拔管后48 h内再插管率、转出ICU后48 h内重返率的比较

两组患者非计划气管插管拔管率、气管插管拔管后48 h内再插管率、转出ICU后48 h内重返率差异均无统计学意义($P>0.05$，表5)。

表5　两组患者非计划气管插管拔管率、气管插管拔管后48 h内再插管率、转出ICU后48 h内重返率的比较(%,n)

组别	n	非计划气管插管拔管率	气管插管拔管后48 h内再插管率	转出ICU后48 h内重返率
右美托咪定组	63	6.35(4)	4.76(3)	1.59(1)
咪达唑仑组	61	8.20(5)	6.56(4)	3.28(2)
χ^2		0.1572	0.1876	0.3756
P		0.6918	0.6649	0.5400

3 讨论

谵妄是ICU机械通气患者常见的并发症[14]，其与住院死亡率、再住院、出院后认识功能障碍密切相关[15]。ICU机械通气患者由于自身严重疾病并身处剧烈应激的陌生嘈杂环境中，适度镇静镇痛能够有效减轻气管插管机械通气引起的不适，提高对气管插管机械通气的耐受性，减少人机对抗、消除焦虑，减轻机体的应激反应，改善睡眠，减少痛苦记忆，降低患者代谢率，减少氧耗。相反，不恰当的镇静会使患者生命危险“雪上加霜”，镇静不足可引起躁动、谵妄、需氧量增加、人机对抗、意外拔管等，而长期过度镇静可引起呼吸循环功能紊乱、自我保护反射削弱、脱机延迟、呼吸机相关性肺炎发生率增加、ICU住院时间和总住院时间延长等[16]。目前认为右美托咪定镇静催眠的机制为其与脑干蓝斑核上产生去甲肾上腺素的神经元细胞膜α_2肾上腺素受体结合发挥镇静和抗焦虑作用，具有独特的“清醒镇静”特点[17-18]。右美托咪定几乎不引起呼吸抑制，可安全用于机械通气和自主呼吸患者，可保留重症患者清醒意识，容易被唤醒，便于交流及取得其配合，有助于患者撤机过程中安全使用[19]，提早拔管、撤离呼吸机[20]。有研究表明，与咪达唑仑比较，应用右美托咪定镇静的患者

更易唤醒，机械通气时间也更少[21]；有两项Meta分析显示，右美托咪定可以显著缩短重症患者的ICU住院时间和机械通气时间，其镇静镇痛效果优于咪达唑仑[15, 22]。然而，亦有研究[10]得出相反的结论，右美托咪定组并未缩短患者机械通气时间，且ICU住院时间稍有延长，但28 d病死率明显低于咪达唑仑组。这可能与疾病严重程度、病种及纳入和排除标准不同有关。本研究结果显示，右美托咪定用于有创机械通气患者镇静效果满意，可减少气管插管机械通气时间及ICU住院时间[23]、降低谵妄发生率[6]，不增加非计划气管插管拔管率、气管插管拔管后48 h内再插管率及转出ICU后48 h内重返率。由于右美托咪定提高了患者对气管插管和有创诊断治疗技术过程的耐受，有利于患者与医护人员交流配合，有效改善患者认知功能障碍[24]，有助于保持患者自主咳嗽和咳痰的能力，从而降低了机械通气患者继发肺部感染导致严重院内感染的发生率，不仅减少了呼吸道并发症的发生，还避免了由于呼吸道并发症发生而导致的呼吸治疗延长，大大缩短了机械通气时间[25]。

另外本研究同时观察到，较咪达唑仑，右美托咪定更容易导致出现低血压、心动过缓，这与既往研究相似[6]。在血容量过低、糖尿病或慢性高血压以及老年患者中可能预期会发生更多的心动过缓和/或血压过低，且多在注射负荷剂量时发生，但能用一般的干预措施如补液扩容、使用去甲肾上腺素、异丙肾上腺素等药物即可纠正，停药后血压和心率可逐渐恢复正常，原因是由于右美托咪定使大脑和脊髓中α_2受体激动后，降低了交感神经系统活性，抑制神经发出冲动，抑制去甲肾上腺素的释放导致出现心动过缓、低血压[26]。

由于右美托咪定的清除率随着肝脏损伤的严重程度下降，咪达唑仑注射液经肝脏代谢或与葡萄糖醛酸结合而失活，最后自肾脏排出。另外行血液净化(连续性肾脏替代治疗)对药物清除存在影响。肝衰竭程度越重越易发生谵妄[5]，既往的研究并没有排除这些严重肝肾功能不全或者行血液净化的患者。故本研究排除这些患者，可以减少选择偏倚、混杂偏倚。有文章指出相对于其他镇静药物，右美托咪定是非报销的昂贵的药物，尽管应用右美托咪定减少谵妄的发生，缩短机械通气及ICU住院时间，却未能在住院经济效益成本中获益，故是否使用右美托咪定是一个重要的考虑因素[12]。本研究也存在此种局限性，未能对住院经济效益做出合理研究得出结论，将来仍需要进一步深入的研究探讨明确。另外本研究病例数较少、又为单中心研究，存在一定的局限性。

综上所述，右美托咪定用于有创机械通气患者镇静效果满意，可缩短机械通气时间及ICU住院时间，降低谵妄发生率，同时需严密监测生命体征，防治心动过缓、低血压等不良事件的发生，从而改善危重患者预后。

参考文献:

[1] Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR, et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are Independent risk factors for delirium in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(11): 1886-92.

[2] 张雪艳, 孙晓晨, 李志峰, 等. 右美托咪定防治重症加强治疗病房谵妄的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(4): 381-4.

[3] Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit[J]. N Engl J Med, 2014, 370(5): 444-54.

[4] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly People[J]. Lancet, 2014, 383(9920): 911-22.

[5] 刘 丹, 吕杰, 安友仲. 机械通气老年危重症患者谵妄及预后的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(11): 1003-8.

[6] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial[J]. JAMA, 2009, 301(5): 489-99.

[7] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in the mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial[J]. JAMA, 2007, 298(22): 2644-53.

[8] Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(154): 1893-902.

[9] Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from the second to first line sedative agents in the critical care setting[J]. J Intensive Care Med, 2012, 27(4): 219-37.

[10] 杨明全, 周 洁, 曹建伟, 等. ICU机械通气患者右美托咪定镇静的安全性评价[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(9): 839-44.

[11] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263-306.

[12] Reade MC. Low dose dexmedetomidine for the prophylaxis of perioperative ICU delirium-how much evidence is enough[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(11): 3020-3.

[13] Kronzer VL, Avidan MS. Preventing postoperative delirium: all that glisters is not gold[J]. Lancet, 2016, 388(154): 1854-6.

[14] Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit[J]. JAMA, 2004, 291(14): 1753-62.

[15] Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2015, 350(11): h2538-42.

[16] 宋瑞霞, 李俊艳, 董晨明, 等. 右美托咪定在ICU机械通气集束化治疗中的临床应用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(10): 836-40.

(下转第322页)